

学校编码: 10384

密级_____

学号: 24520071152564

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

冠心病患者血清 YKL-40 与冠脉病变程度及
斑块稳定性关系的研究

The study of the relationships between serum YKL-40 and
severity of coronary artery lesions and plaque stability in
patients with coronary heart disease

徐 劲 峰

指导教师姓名: 王焱 副教授

专 业 名 称: 心血管内科

论文提交日期: 2010 年 6 月

论文答辩时间: 2010 年 7 月

2010 年 6 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

【目的】

1. 研究血清 YKL-40 与冠脉病变严重程度之间的关系;
2. 研究血清 YKL-40 与急性冠脉综合征 (ACS) 之间的关系;
3. 研究血清 YKL-40 与斑块稳定性之间的关系。

【方法】

收集 2009 年 12 月至 2010 年 3 月疑为冠心病收住入院并行冠脉造影患者 88 例, 采血清 ELISA 法检测 YKL-40 浓度。记录患者冠脉病变血管(狭窄 $\geq 50\%$)支数及 Gensini 积分。根据病变累及血管支数分为正常对照组 24 例、单支病变组 19 例和多支病变组 45 例; 根据临床类型分为正常对照组 24 例、稳定型心绞痛组 12 例和 ACS 组 52 例。

选取其中 22 例患者行血管内超声 (IVUS) 检查, 记录每位患者冠脉最大狭窄处管腔面积、斑块面积、斑块负荷、直径狭窄率、重构指数、偏心指数以及斑块各种成份所占斑块面积百分比等指标。根据斑块特点分为稳定性斑块组 8 例和不稳定性斑块组 14 例; 根据重构指数分为正性重构组 11 例、无重构组 7 例和负性重构组 4 例; 根据斑块偏心性分为向心性斑块组 10 例和偏心性斑块组 12 例。

SPSS 13.0 软件行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)来表示。对两组数据采用独立样本 t 检验, 多组资料用 ANOVA 单因素方差分析和 LSD 组间两两比较。相关分析用 Pearson 相关。对非正态性分布的数据采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

【结果】

1. 患者血清 YKL-40 浓度在单、双、多支血管病变三组间有统计学差异($P < 0.05$)。患者血清 YKL-40 浓度在单支血管病变组较正常对照组升高($P < 0.05$), 在多支血管病变组较单支病变组与正常对照组升高($P < 0.05$)。

2. 患者血清 YKL-40 浓度与冠脉病变 Gensini 积分呈统计学正相关($r = 0.328, P < 0.05$)。

3. 患者血清 YKL-40 浓度在正常对照组、稳定型心绞痛组和 ACS 组三组间有统计学差异($P < 0.05$)。血清 YKL-40 浓度在稳定型心绞痛组患者较正常对照组升高($P < 0.05$), 在 ACS 组较稳定型心绞痛组与正常对照组升高($P < 0.05$)。

4. 患者血清 YKL-40 浓度在不稳定性斑块组较稳定性斑块组升高。患者 YKL-40 浓度在负性重构组、无重构组和正性重构组三组间有统计学差异 ($P<0.05$)。其中, 正性重构组较无重构组与负性重构组升高 ($P<0.05$)。患者血清 YKL-40 浓度在偏心性斑块组与向心性斑块组间无统计学差别 ($P>0.05$)。患者血清 YKL-40 浓度与脂质坏死面积百分比呈统计学正相关 ($r=0.572, P<0.05$)。

【结论】

1. 血清 YKL-40 随着冠脉血管病变累及支数的增多和狭窄程度的加重而升高, 提示血清 YKL-40 可能作为反映冠心病冠脉病变严重程度的一个定量的指标。

2. 血清 YKL-40 在 ACS 患者中明显升高。进一步的 IVUS 研究显示, 存在不稳定性斑块、正性重构斑块及大脂核斑块的患者血清 YKL-40 升高, 提示 YKL-40 与斑块的不稳定性相关。

【关键词】

动脉粥样硬化; 急性冠脉综合征; YKL-40; 血管内超声; 虚拟组织学分析; 不稳定斑块

Abstract

【Objective】

1. To explore the relationship between serum YKL-40 and the extent of coronary artery stenosis;
2. To explore the relationship between serum YKL-40 and ACS;
3. To explore the relationship between serum YKL-40 and plaque stability.

【Methods】 Eighty-eight blood samples were investigated from patients in Xiamen heart center who underwent CAG from December 2009 to March 2010. The concentration of serum YKL-40 was tested with ELISA. The cases were divided into control group (n=24), single-vessel lesion group (n=19) and multi-vessel lesions group (n=45) according to the number of impaired coronary arteries (stenosis \geq 50%) and Gensini score. The cases were also divided into control group (n=24), stable angina group (n=12) and acute coronary syndrome group (n=52) by clinical manifestation. Twenty-two patients with coronary artery stenosis were examined by IVUS. The indexes of MLA, PA, PB, DSR, RI, EI and the percentage of various components in plaque area were investigated. First, The cases were divided into stable plaque group (n=8) and unstable plaque group (n=14) according to above results, then, the cases were divided into positive remodeling group (n=11), no remodeling group (n=7) and negative remodeling group (n=14) according to remodeling index. The cases were also divided into eccentric plaque group and concentric plaque group according to eccentricity index.

The SPSS 13.0 software was used for statistical analysis. All the results were expressed as $\bar{x} \pm s$. Two groups' comparison was tested by *t* test. Multiple comparisons were tested with one-way ANOVA and LSD. The dependability analysis was tested by Pearson correlation. Data of non-normal distribution were analyzed by non-parametric test. *P* value <0.05 was considered statistically significant.

【Results】

1. Statistical differences of YKL-40 levels were found among control group, single-vessel lesion group and multi-vessel lesions group (*P*<0.05). Serum YKL-40

level in multi-vessel lesions group was higher than that in single-vessel group and control group ($P<0.05$), and YKL-40 level in single-vessel group was higher than that in control group ($P<0.05$).

2. Level of YKL-40 have a positive correlation with Gensini score ($r=0.328$, $P<0.05$).

3. There were significant differences of YKL-40 levels among control group, stable angina group and ACS group ($P<0.05$). YKL-40 level in stable angina group was higher than that in control group ($P<0.05$), and YKL-40 level in ACS group was higher than that in stable angina group ($P<0.05$).

4. YKL-40 level in unstable plaque group was higher than that in stable plaque group ($P<0.05$). There were statistical difference of YKL-40 levels among negative remodeling group, no remodeling group and positive remodeling group ($P<0.05$). YKL-40 level in positive remodeling group was higher than that in no remodeling group and negative remodeling group ($P<0.05$). No difference of YKL-40 level was found between eccentric plaque group and concentric plaque group ($P>0.05$). YKL-40 level has a positive correlation with the percentage of lipid core ($r=0.572$, $P<0.05$).

【Conclusions】

1. Serum YKL-40 level is correlated with the number of impaired coronary arteries and Gensini score, suggesting that YKL-40 level could be a quantitative index that reflects the severity of coronary heart diseases.

2. YKL-40 level was found to be elevated in ACS patients. Moreover, it was found to be elevated in the patients with unstable plaque, positive remodeling plaque and large lipid core plaque, suggesting that YKL-40 might be correlated with plaque stability.

【Keywords】

Atherosclerosis; Acute coronary syndrome; YKL-40; Intravascular ultrasound; Virtual histology; Unstable plaque

英文缩写与注释

ACS	Acute coronary syndrome	急性冠脉综合征
CAG	Coronary angiography	冠状动脉造影术
QCA	Quantitative computer analysis	计算机定量分析
IVUS	Intravascular ultrasound	血管内超声
VH	Virtual histology	虚拟组织学
MLA	Minium lumen cross-section area	最小管腔的横截面积
EEMA	External elastic membrane area	血管外弹力膜面积
PA	Plaque area	斑块面积
PB	Plaque burden	斑块负荷
VAD	Vessel average diameter	血管平均径
LAD	Lumen average diameter	管腔平均径
DSR	Diameter stenosis rate	直径狭窄率
EI	Eccentricity index	偏心指数
RI	Remodeling index	重塑指数

厦门大学博硕士论文摘要库

目 录

中文摘要	I
英文摘要	III
英文缩写与注释.....	V
第一章 前言	1
第二章 材料和方法	3
2.1 材料和仪器.....	3
2.1.1 病例的入选标准和分组.....	3
2.1.2 排除标准.....	4
2.1.3 标本采集.....	4
2.1.4 实验试剂和仪器.....	4
2.2 YKL-40 检测.....	4
2.3 选择性冠脉造影.....	5
2.4 血管内超声.....	7
2.4.1 斑块定量分析.....	7
2.4.2 斑块定性分析.....	8
2.5 统计学分析.....	9
第三章 结果	10
3.1 YKL-40 浓度的标准曲线	10
3.2 KL-40 浓度与冠脉病变程度的关系.....	10
3.2.1 YKL-40 浓度与冠脉血管病变支数的关系.....	10
3.2.2 YKL-40 浓度与 Gensini 评分的关系	11

3.3 YKL-40 浓度与冠心病临床类型的关系	11
3.4 YKL-40 与其他因素的相关性	12
3.5 YKL-40 与斑块 IVUS 结果各项指标间的关系	12
3.5.1 YKL-40 浓度与斑块影像学指标的相关性	13
3.5.2 YKL-40 浓度在稳定性斑块组和不稳定斑块组间的比较	13
3.5.3 YKL-40 浓度在正性重构组、无重构组和负性重构组间的比较	13
3.5.4 YKL-40 浓度在偏心性斑块组与向心性斑块组间的比较	14
3.5.5 YKL-40 浓度与斑块成份的相关性	14
第四章 讨论	16
第五章 结论	20
参考文献	21
致 谢	25

Table of Contents

Abstract in Chinese.....	I
Abstract in English.....	III
English abbreviations and notes.....	V
Chapter 1 Introduction.....	1
Chapter 2 Materials and methods.....	3
2.1 Samples and instruments.....	3
2.1.1 Cases selection and grouping.....	3
2.1.2 Exclusion criteria	4
2.1.3 Collection of specimens.....	4
2.1.4 Reagents and equipments.....	4
2.2 The assay of YKL-40.....	4
2.3 Coronary angiography.....	5
2.4 Intravascular ultrasound.....	7
2.4.1 Quantitative analysis of plaque.....	7
2.4.2 Qualitative analysis of plaque.....	8
2.5 Statistical analysis.....	9
Chapter 3 Results.....	10
3.1 Standard curve of YKL-40 concentration.....	10
3.2 Relationships between the YKL-40 concentration and the severity of coronary artery disease.....	10
3.2.1 Relationships between the YKL-40 concentration and the number of involved coronary branches	10
3.2.2 Relationships between the YKL-40 concentration and the Gensini score.....	11
3.3 Relationships between YKL-40 concentration and clinical types of coronary heart disease	11
3.4 Correlation between YKL-40 concentration and other factors	12
3.5 YKL-40 and IVUS results	12
3.5.1 YKL-40 concentration and plaque imaging indexes.....	13
3.5.2 YKL-40 concentration between the stable and unstable plaque groups	13
3.5.3 Comparison of YKL-40 levels among the positive remodeling, no remodeling and negative remodeling groups	13

3.5.4 Comparison of YKL-40 levels between the eccentric and concentric plaque groups.....	14
3.5.5 Correlation of YKL-40 levels and plaque components.....	14
Chapter 4 Discussion.....	16
Chapter 5 Conclusions.....	20
Reference.....	21
Acknowledgement.....	25

第一章 前言

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病, CHD)目前已成为世界上威胁人类健康的主要疾病, 在我国其发病率和死亡率呈不断上升趋势, 住院人次正逐年增多, 住院平均费用居于各种疾病之首。

近年来研究表明, 冠状动脉粥样硬化性疾病不仅仅是一脂质沉积过程, 炎症在其发生发展中起着相当重要的作用^[1]。慢性炎症反应参与了动脉粥样硬化的发生和发展以及临床事件的发生。急性冠脉综合征(ACS)是炎症基础上的斑块不稳定破裂致血栓形成导致冠状动脉部分或者全部阻塞, 而斑块的不稳定性是这些环节中的始动因素^[2]。因此, 准确识别患者冠脉内是否存在不稳定斑块而进行相应的治疗措施, 可以大大减少急性心肌梗死的发生率, 显著改善心血管病患者的预后。识别不稳定斑块的一种途径是选择外周血中反映斑块内炎症反应程度的特征性血清学指标, 包括 hs-CRP、白介素-6 和单核细胞趋化蛋白等。这些标志物与 ACS 有着密不可分的联系, 对粥样硬化斑块的稳定性及急性冠脉事件的发生风险有显著的预测价值。研究亦表明, 某些炎症因子与冠心病冠脉狭窄程度及范围有着一定的联系^[3]。

YKL-40 是新发现的一个炎症因子, 结构类似壳质酶蛋白, 分子量为 40kDa, 一级结构 N 末端氨基酸序列分别是 Tyr-Lys-Leu(YKL)。YKL-40 基因广泛存在于全身各种组织, 其蛋白主要由巨噬细胞、中性粒细胞、软骨细胞、血管平滑肌细胞、纤维母细胞样滑膜细胞、骨细胞和乳腺上皮细胞等分泌。目前认为, YKL-40 可能与细胞的增殖、分化、有丝分裂及避免细胞凋亡、促进胶原合成、刺激血管生成和细胞外基质重构等方面有关。YKL-40 在卵巢癌、子宫内膜癌等各种恶性肿瘤中升高, 在一些与炎症或组织重建相关的疾病中, 如类风湿性关节炎、严重骨质疏松病、严重细菌感染、炎性肠病、肝脏疾病、严重哮喘及阻塞性肺气肿中也有升高。

YKL-40 可能作为一个炎症因子参与了动脉粥样硬化的发病过程。YKL-40 可由动脉粥样硬化斑块中充满脂质的巨噬细胞分泌, 尤其在病灶深层的巨噬细胞表达 YKL-40 最多^[4]。采用蛋白组学方法发现在使用氧化型低密度脂蛋白处理后, YKL-40 水平在巨噬细胞的上清液中表达升高, 这一过程类似于“泡沫细胞”的形成^[5], 支持 YKL-40 可能在动脉粥样硬化炎症反应中参与了巨噬细胞激活的过

程。关于 YKL-40 与冠心病的临床研究亦有报道。研究显示, YKL-40 浓度在冠心病患者中明显升高, 并与冠心病血管病变程度和范围有一定关系^[6-7]。然而, 有关 YKL-40 与冠脉急性事件 ACS 关系的研究尚不多。此外, YKL-40 与动脉粥样硬化斑块稳定性的关系尚未见报道。

本实验旨在全面研究 YKL-40 与冠心病血管病变程度、临床类型及斑块稳定性之间的关系。采用冠脉病变支数和 Gensini^[8]积分来量化冠脉病变程度, 以更准确探求 YKL-40 与冠脉病变严重程度之间的关系。对于斑块稳定性的研究, 传统的 CAG 一直以来被认为是评判冠状动脉粥样硬化严重程度的金标准^[9], 其能提供管腔内影像, 部分显示不稳定斑块的特征, 包括斑块的偏心性、斑块破裂留下的溃疡、血栓以及不规则管腔乃至冠状动脉夹层等。但其所看到的影像学改变只是病变的轮廓和影子, 不能直接提供血管壁内部结构信息, 以致在评估粥样硬化斑块负荷、体积、组织成分等方面均存在不足^[10]。所以, 本实验采用血管内超声成像系统(IVUS)和源于普通灰阶的虚拟组织学血管内超声成像系统(VH-IVUS)来显示斑块的形态、分布, 检测斑块的性质和组成, 通过 IVUS 影像学和虚拟组织学分析系统对斑块特性描述的各项定性和定量的指标与 YKL-40 作相关性比较, 探索 YKL-40 与斑块稳定性间的关系, 以进一步探求血清 YKL-40 水平对评估冠心病患者病情和预后的临床意义。

第二章 材料与方法

2.1 材料和仪器:

2.1.1 病例的入选标准和分组:

2009年12月至2010年3月入我院心内科治疗拟行选择性冠状动脉造影(CAG)检查患者(其中22例冠心病患者作IVUS及IVUS-VH检查)。

(1)根据冠脉造影结果左主干、左前降支、左回旋支或右冠状动脉血管管腔最大直径狭窄 $\geq 50\%$ 支数将冠心病病例分为正常对照组、单支病变组和多支病变组。左主干计为两支血管。

(2)根据冠心病临床类型分为对照组、稳定型心绞痛组和ACS组:

①稳定型心绞痛定义:指劳力型心绞痛的诱发因素、性质、部位、持续时间及硝酸甘油起效时间相对固定,发作时心电图出现缺血性ST段改变或心电图负荷试验活动平板试验阳性,其病程稳定在一个月以上。

②ACS定义:包括不稳定型心绞痛(UAP)和急性心肌梗塞(MI)。

UAP指介于稳定性心绞痛和急性心肌梗死之间的一组临床心绞痛综合征,包括初发劳力型心绞痛、恶化劳力型心绞痛、静息心绞痛、梗死后心绞痛和变异型心绞痛,心绞痛发作时心电图有两个或两个以上导联出现缺血性ST段改变,胸痛时间 ≤ 30 分钟,疼痛缓解后心电图可恢复至发病前状态,肌钙蛋白T或CKMB水平低于正常高限;

MI为至少符合下列标准中的两条者:(一)典型的缺血性胸痛超过30分钟,相邻两个导联ST段抬高或新发左束支传导阻滞。(二)心肌坏死的血清心肌标记物浓度的动态变化。

(3)根据斑块特点分为稳定斑块组和不稳定斑块组;根据重构指数分为正性重构组、无重构组和负性重构组;根据斑块偏心特点分为偏心性斑块组和向心性斑块组。

所有入选患者入院后收集如下临床资料:姓名、性别、年龄、高血压史、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高胆固醇病史及冠心病家族史。总胆固醇、甘油三脂、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、HbA_{1c}、FPG、BNP等指标数据作为入院常规检测由实验室提供。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库